

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
3. November 2005 (03.11.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2005/102322 A1(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 31/4178,  
31/4196, 31/513, 31/551, 38/05, A61P 25/06(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-  
HEIM INTERNATIONAL GMBH; Binger Strasse 173,  
55216 INGELHEIM (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/004076

(22) Internationales Anmeldedatum:  
18. April 2005 (18.04.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
10 2004 019 736.9 20. April 2004 (20.04.2004) DE  
10 2004 063 754.7  
29. Dezember 2004 (29.12.2004) DE(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von DE, US): BOEHRINGER INGELHEIM INTER-  
NATIONAL GMBH [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216  
Ingelheim (DE).(71) Anmelder (nur für DE): BOEHRINGER INGELHEIM  
PHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse  
173, 55216 Ingelheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DOODS, Henri  
[NL/DE]; Freiherr-von-Koenig-Str. 6, 88447 Warthausen  
(DE). RUDOLF, Klaus [DE/DE]; Oeschweg 11, 88447  
Warthausen (DE).(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,  
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM,  
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY,  
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,  
ZA, ZM, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,  
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

## Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.(54) Title: USE OF A CGRP-ANTAGONIST COMBINED WITH A SEROTONIN-REUPTAKE INHIBITOR IN ORDER TO  
TREAT MIGRAINES(54) Bezeichnung: VERWENDUNG EINES CGRP-ANTAGONISTEN IN KOMBINATION MIT EINEM SEROTONIN-WIE-  
DERAUFNAHME-HEMMER ZUR BEHANDLUNG VON MIGRÄNE(57) Abstract: The invention relates to a method for treating or preventing headaches, migraines or cluster headaches. Said method  
involves the common administration of a therapeutically active amount of a CGRP-antagonist (A) or a physiologically compatible  
salt thereof, and a therapeutically active amount of a serotonin-reuptake inhibitor (B) or a physiologically compatible salt thereof.  
The invention also relates to the corresponding pharmaceutical compositions and to the production thereof.(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Behandlung oder Prävention von Kopfschmerzen,  
Migräne oder Cluster headache, wobei das Verfahren die gemeinsame Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge eines  
CGRP-Antagonisten (A) oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon und einer therapeutisch wirksamen Menge eines Se-  
rotonin-Wiederaufnahme-Hemmers (B) oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon, umfasst, sowie die entsprechenden  
pharmazeutischen Zusammensetzungen und deren Herstellung.

WO 2005/102322 A1

Best Available Copy

## **Verwendung eines CGRP-Antagonisten in Kombination mit einem Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer zur Behandlung von Migräne**

---

### **Hintergrund der Erfindung**

Migräne ist eine der häufigsten neurologischen Störungen und beinhaltet periodische Anfälle von Kopfschmerzen und Übelkeit sowie eine Vielzahl weiterer Symptome. Obwohl erhebliche Fortschritte gemacht worden sind, wird die Pathophysiologie von Migräne weiterhin nicht verstanden. Mehrere Beobachtungen deuten jedoch auf eine Beteiligung des Calcitonin-Gen-bezogenen Peptids (CGRP) hin. Migränekopfschmerzen beinhalten die Aktivierung des trigeminalen Systems und die Erweiterung von kranialen Gefäßen. CGRP ist an Neuronen in trigeminalen Ganglia lokalisiert, und CGRP-Spiegel sind während eines Migräneanfalls erhöht, was vermutlich die beobachtete Vasodilation bewirkt. Dementsprechend ist denkbar, dass die Inhibition der von CGRP hervorgerufenen Erweiterung der kranialen Gefäße möglicherweise eine neue Behandlung von Migränekopfschmerzen erlaubt.

Breite Verwendung findende Arzneistoffe gegen Migräne sind sogenannte "Triptane", z.B. Sumatriptan und Zolmitriptan. Diese Verbindungen rufen ihre Wirkungen gegen Migräne aufgrund ihrer vasokonstriktiven Eigenschaften und vermutlich ihrer Inhibition der Freisetzung des Neuropeptids Calcitonin-Gen-bezogenes Peptid (CGRP) hervor (Ferrari, M. D., Saxena, P. R. (1995), 5-HT<sub>1</sub> receptors in migraine pathophysiology and treatment, Eur. J. Neurology, 2, 5-21; Johnson, K. W., Phebus, L. A., Cohen, M. L. (1998), Serotonin in migraine: Theiroles, animal models and emerging therapies, Progress in Drug Research, Bd. 51, 220-244), wobei man annimmt, dass dessen Spiegel während eines Migräneanfalls erhöht sind (Edvinsson, L., Goadsby, P. J. (1994), Neuropeptides in migraine and cluster headache, Cephalgia, 14(5), 320-327). Ein völlig neuer Ansatz zur Behandlung von Migräne ist die Verwendung von CGRP-Antagonisten (Doods, H., Hallermayer, G., Wu, D., Entzeroth, M., Rudolf, K., Engel, W., Eberlein, W. (2000), Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist, Br. J. Pharmacol., 129, 420-423).